

Serelaksyna i jej ochronne działanie narządowe w ostrej niewydolności serca

Serelaxin and its organ protective activity in acute heart failure

Joanna Berner, Małgorzata Lelonek

Klinika Kardiologii, Katedra Kardiologii i Kardiochirurgii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

Streszczenie

Ostra niewydolność serca (AHF) stanowi przyczynę 80% hospitalizacji z powodu niewydolności serca. Jest to istotny problem kliniczny z uwagi na częste rehospitalizacje i poważne rokowanie pacjentów. Cele leczenia AHF obejmują między innymi: ograniczenie objawów klinicznych, stabilizację stanu pacjenta, optymalizację leczenia oraz ograniczenie śmiertelności i rehospitalizacji. Dotychczasowe metody terapii nie zapewniają kompleksowej realizacji tych celów. Duże nadzieje wiąże się z serelaksyną, która wykazuje w AHF ochronne działanie narządowe (serce, nerki, wątroba) i poprawia rokowanie w 180-dniowej obserwacji, co potwierdzono w analizach badania RELAX-AHF. W artykule przedstawiono aktualny stan wiedzy na temat serelaksyny w AHF ze szczególnym uwzględnieniem jej ochronnego wpływu na główne narządy.

Słowa kluczowe: serelaksyna, ostra niewydolność serca

Folia Cardiologica 2016; 11, 3: 194–201

Wstęp

Ostra niewydolność serca (AHF, *acute heart failure*) może manifestować się jako zaostrzenie przewlekłej niewydolności serca (HF, *heart failure*) lub rozwinąć się *de novo* [1, 2]. Jest stanem wymagającym pilnej hospitalizacji, z koniecznością intensywnej farmakoterapii, w tym stosowania leków dożylnych. Ostatnio opublikowany dokument *Heart Failure Association Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego* wskazuje na model *time-to-treatment* (czas do włączenia stosownego leczenia), funkcjonujący w ostrych zespołach wieńcowych, jako optymalny dla pacjenta z obrazem klinicznym AHF. Schemat postępowania *time-to-treatment* w ostrej niewydolności serca umożliwi wdrażanie procedur terapeutycznych już na etapie przedszpitalnym wraz z monitorowaniem pacjenta oraz wykonaniem pomiaru stężenia peptydów natriuretycznych w warunkach pogotowia ratun-

kowego dzięki tak zwanym szybkim testom diagnostycznym, a także przekazanie pacjenta do najbliższego szpitala ze wskazaniem na oddziały kardiologiczne i/lub intensywnej opieki medycznej [2].

Do podstawowych celów leczenia AHF należą:

- cele natychmiastowe — na oddziale intensywnej opieki kardiologicznej:
 - ograniczenie objawów niewydolności krążenia, zarówno podmiotowych, jak i przedmiotowych,
 - przywrócenie właściwego utlenowania organizmu,
 - poprawa stanu hemodynamicznego oraz perfuzji narządów,
 - ograniczenie uszkodzenia podstawowych narządów, w tym serca i nerek,
 - zapobieganie najgroźniejszym powikłaniom, w tym zakrzepowo-zatorowym,
 - możliwie najkrótszy czas hospitalizacji;

- cele średniomiarowe – w czasie hospitalizacji:
 - stabilizacja stanu klinicznego i hemodynamicznego pacjenta,
 - optymalizacja terapii, w tym leczenia modyfikującego przebieg choroby,
 - rozważenie kwalifikacji do leczenia za pomocą wszczepialnych urządzeń,
 - określenie etiologii HF i chorób współistniejących;
- cele długoterminowe:
 - odpowiednie przygotowanie strategii leczenia,
 - edukacja pacjenta i rodziny oraz modyfikacja stylu życia pacjenta,
 - zaplanowanie dalszej optymalizacji leczenia modyfikującego przebieg choroby,
 - zapobieganie wczesnym nawrotom hospitalizacji,
 - poprawa objawów klinicznych, jakości życia i rokowania [1].

Zaostrzenie przewlekłej niewydolności serca jest przyczyną zdecydowanej większości hospitalizacji z powodu HF (80%) [3]. Ostra niewydolność serca jest obciążona wysoką śmiertelnością [4]. Około 10% pacjentów hospitalizowanych z powodu AHF umiera po 60–90 dniach od wypisu ze szpitala [5]. Rokowanie pacjentów z AHF pogarsza dysfunkcja narządowa. Uszkodzenie i dysfunkcja takich narządów jak serce, nerki czy wątroba stanowi niezależny czynnik rokowniczy u pacjentów z AHF. Pacjenci najwyższego ryzyka z chorobami współtowarzyszącymi, takimi jak niewydolność nerek i/lub niskie skurczowe ciśnienie tętnicze, są obciążeni aż 20-procentowym całkowitym ryzykiem zgonu z powodu HF. W okresie 30–60 dni od wypisu ze szpitala ryzyko ponownej hospitalizacji w tej grupie chorych wynosi 15%, natomiast ryzyko zgonu – 30% [3].

Istotnym problemem klinicznym u pacjentów z AHF są **rehospitalizacje**. Ich częstość wzrasta, gdy u pacjenta rozwiną się takie objawy, jak wzrost masy ciała we wczesnym okresie po wypisie ze szpitala, cechy zastoiny i zatrzymywania płynów w organizmie, a także w przypadku wzrostu stężenia peptydów natriuretycznych oraz pogorszenia funkcji nerek [6, 7]. Ryzyko zgonu zwiększa się proporcjonalnie do długości pobytu w szpitalu, a także wraz z każdą kolejną hospitalizacją z powodu zaostrzenia HF. Według Solomona i wsp. po drugim i trzecim pobycie w szpitalu ryzyko zgonu wzrasta aż o 30% [8]. Konieczność rehospitalizacji z powodu HF w okresie poniżej 30 dni od pierwszego pobytu w szpitalu najczęściej jest natomiast przejawem nieprawidłowości w leczeniu w czasie pierwszego pobytu [9]. Z uwagi na istotę problemu powtarzających się hospitalizacji z powodu niewydolności serca podjęto próby stworzenia skali oceny ryzyka rehospitalizacji w grupie pacjentów hospitalizowanych z powodu AHF w ciągu miesiąca i roku od chwili oceny klinicznej. Skala Redin-SCORE uwzględnia objawy lewokomorowej niewydolności serca, obniżoną funkcję nerek i podwyższoną wartość peptydu natriuretycznego typu B (BNP, *brain natriuretic peptide*)

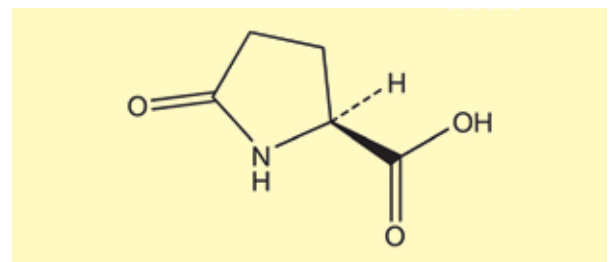
lub N-końcowego fragmentu propeptydu natriuretycznego (NT-proBNP, *N-terminal pro brain natriuretic peptide*) jako czynniki predykcyjne miesięcznej rehospitalizacji oraz w ocenie rocznego ryzyka dodatkowo częstotliwość akcji serca powyżej 70/min, powiększenie lewego przedsionka w ocenie echokardiograficznej oraz anemizację pacjenta [10]. Skala ta ma ułatwić identyfikację pacjenta wysokiego ryzyka hospitalizacji z powodu AHF w warunkach ambulatoryjnych, co powinno skutkować intensyfikacją opieki i leczenia.

Przedstawione aspekty skłaniają do poszukiwania nowych metod terapeutycznych, które pozwoliłyby ograniczyć hospitalizacje z powodu AHF oraz poprawić rokowanie tej grupy pacjentów. Dodatkowo konieczność poszukiwań potęguje fakt, że dotychczasowe leczenie ostrej niewydolności serca opiera się na lekach, które mają udowodnione działanie objawowe, jednakże nie poprawiają rokowania pacjentów z AHF [1].

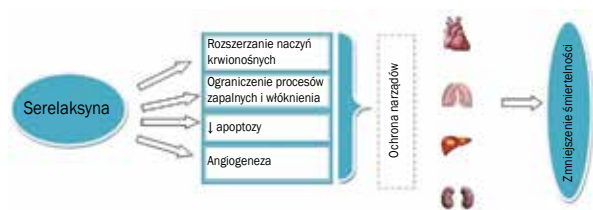
Serelaksyna

Przyszłością w terapii AHF może okazać się serelaksyna – rekombinowana forma ludzkiej relaksyny 2 (ryc. 1; wzór chemiczny: $C_{256}H_{408}N_{74}O_{74}S_8$), polipeptydu fizjologicznie występującego u kobiet ciężarnych. Prace nad syntezą analogu relaksyny i jego wykorzystaniem w medycynie rozpoczęto po udokumentowaniu korzystnego hemodynamicznie wpływu tej cząsteczki w grupie mężczyzn, który polegał na wzroście frakcji wyrzutowej (EF, *ejection fraction*) lewej komory, zwiększeniu podatności naczyń krwionośnych, zmniejszeniu oporu naczyniowego, a także zwiększeniu przepływu krwi przez nerki i wzroście przesączania kłębuszkowego [11]. Zjawiska te stanowią docelowy efekt terapeutyczny w niewydolności serca.

Serelaksyna działa poprzez wiązanie się z jednym z dwóch receptorów: LGR7 oraz LGR8, co skutkuje aktywacją sprzężonych z białkiem G szlaków przekąźnikowych na śródbłonku naczyń krwionośnych [11]. Cząsteczka związana z receptorem prowadzi do zwiększenia liczby receptorów typu B dla endoteliny, naczyniowego czynnika wzrostu (VEGF, *vascular endothelial growth factor*) oraz produkcji tlenu azotu (NO). Procesy te manifestują się zmniejszeniem oporów naczyniowych, zwiększeniem EF



Rycina 1. Wzór strukturalny cząsteczki serelaksyny



Rycina 2. Wpływ serelaksyny na narządy organizmu ludzkiego (na podstawie [11])

i przesączenia kłębuszkowego. Serelaksyna hamuje działanie angiotensyny II oraz endoteliny, powodując rozszerzenie łóżyska naczyniowego [12].

Z uwagi na występowanie receptorów dla serelaksyny na powierzchni komórek większości narządów, w tym serca, nerek czy naczyń krwionośnych, rozpoczęto badania oceniające wpływ leku na procesy narządowe zachodzące w zaostrzeniu HF (ryc. 2). W tabeli 1 przedstawiono działanie serelaksyny na poszczególne narządy.

Obecnie stosowane metody terapeutyczne AHF, z uwzględnieniem działania inotropowego dodatniego oraz rozszerzającego naczynia, nie spełniają roli „złotego środka terapeutycznego” [13]. Czy zatem serelaksyna, ze swoim szerokim spektrum działania na poziomie narządowym, może stać się nowym obliczem terapii pacjentów z ostrą niewydolnością serca?

Serelaksyna w ostrej niewydolności serca

Próba odpowiedzi na to pytanie było badanie *RELAXin in Acute Heart Failure* (RELAX-AHF) przeprowadzone w latach 2009–2012 [14, 15]. Do badania włączono 1161 pacjentów hospitalizowanych z powodu zaostrzenia HF w ciągu 16 godzin od wystąpienia objawów — duszności spoczynkowej, zastoju nad polami płucnymi w badaniu podmiotowym oraz w RTG klatki piersiowej. W grupie pacjentów objętych badaniem 581 osób oprócz standardowej terapii AHF otrzymywało 48-godzinny wlew z serelaksyną (30 µg/kg mc./dobę), natomiast 580 osób otrzymywało standardowe leczenie AHF (diuretyk pętlowy dożylnie — 100%; inhibitor konwertazy angiotensyny — 55%; antagonist receptorów angiotensynowego — 17%; beta-adrenolityk — 70%; antagonist aldosteronu — 30%) oraz placebo [15].

U pacjentów leczonych serelaksyną wykazano istotne statystycznie zmniejszenie nasilenia objawów, w tym pierwszorzędowego punktu końcowego — duszności ($p = 0,007$). Nie zaobserwowano różnicy w częstości występowania zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych w obu grupach ani w zakresie ponownych hospitalizacji z powodu AHF w 60-dniowej obserwacji ($p > 0,005$). Istotne statystycznie okazały się wyniki 180-dniowej obserwacji. Wykazano zmniejszenie liczby zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz z jakiegokolwiek przyczyny w grupie pacjentów leczonych serelaksyną ($p = 0,0337$), a także istotną redukcję

ponownych hospitalizacji ($p = 0,0119$). Terapia serelaksyną korzystnie wpłynęła na zmniejszenie śmiertelności całkowitej wśród osób powyżej 75. roku życia ($p = 0,0473$).

Serelaksyna w niewydolności serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory

W badaniu RELAX-AHF oceniono wyniki terapii serelaksyną wśród 281 pacjentów z zachowaną EF powyżej 50% [14]. Grupa ta charakteryzowała się mniejszą liczbą zaostrzeń HF w porównaniu z osobami z obniżoną EF, rzadziej współtowarzyszącą przewlekłą chorobą wieńcową, większym prawdopodobieństwem występowania migotania przedsionków czy nadciśnienia tętniczego. Manifestacja kliniczna zaostrzenia HF w grupie z zachowaną EF była taka sama jak w grupie z obniżoną EF.

Nie zaobserwowano zależności między wartością frakcji wyrzutowej lewej komory, a stopniem zmniejszenia nasilenia duszności w 5. dniu obserwacji u pacjentów biorących udział w badaniu ($p = 0,8683$). Serelaksyna wykazała podobny efekt w redukcji śmiertelności z powodów sercowo-naczyniowych, wystąpieniu niewydolności nerek czy konieczności ponownej hospitalizacji w 60-dniowej obserwacji ($p = 0,97$) w grupie pacjentów z EF powyżej 50% oraz z EF poniżej 50%. Terapia serelaksyną w podobnym stopniu korzystnie wpływała na śmiertelność całkowitą pacjentów w obserwacji 180-dniowej, bez względu na wartość frakcji wyrzutowej lewej komory ($p = 0,87$).

Serelaksyna a funkcja serca, wątroby i nerek

W badaniu RELAX-AHF oceniono stężenie biomarkerów sercowych, nerkowych oraz wątrobowych [16]. Na tej podstawie ustalono ochronny wpływ serelaksyny na serce, nerki i wątrobę.

Serce

Wykazano, że terapia serelaksyną była związana ze znacznie niższymi stężeniami wysokoczułej troponiny T (tab. 2) w drugim dniu podawania leku w porównaniu z placebo ($p = 0,013$). W grupie otrzymującej serelaksynę odsetek incydentów sercowych był znamienne niższy w porównaniu z placebo (12,3% v. 15,8%; iloraz szans [OR, *odds ratio*]: 0,75; 95-proc. przedział ufności [95% CI, *confidence interval*]: 0,54–1,05).

Równie pozytywne działanie serelaksyny udokumentowano dla obniżenia wartości NT-proBNP. Drugiego dnia podawania serelaksyny stężenie peptydu natriuretycznego było w tej grupie niższe w porównaniu z placebo (tab. 2) ($p < 0,001$).

Jak wykazali Xiao-Jun Du i wsp. [17] oraz Samuel i wsp. [18], serelaksyna korzystnie wpływa na przebudowę komórek mięśnia sercowego poprzez **działanie przeciwwłók-**

Tabela 1. Działania narządowe serelaksyny

Źródło	Działanie serelaksyny	Efekt działania
Teerlink i wsp. [15]	Zmniejszenie nasilenia objawów AHF, w tym duszności Poprawa jakości życia pacjentów	Redukcja śmiertelności długoterminowej Ograniczenie konieczności rehospitalizacji pacjentów z AHF w obserwacji 180-dniowej
Diez [19]	Redukcja ciśnienia w naczyniach płucnych Zmniejszenie oporów naczyniowych Poprawa kurczliwości mięśnia sercowego Wzrost stężenia tlenu azotu Zmniejszenie stężenia endoteliny 1	Zmniejszenie śmiertelności całkowitej poprzez poprawę hemodynamiczną ustroju Zapewnienie przepływu przez najważniejsze narządy (nerki, wątroba)
Miyares i wsp. [12]	Hamowanie angiotensyny II oraz endoteliny	Poszerzenie naczyń krwionośnych Bezpieczeństwo terapii Brak działań niepożądanych Nie udokumentowano niekorzystnych interakcji lekowych
Du i wsp. [17]	Ograniczenie niekorzystnej przebudowy mięśnia sercowego Ochrona śródbłonna naczyń przed czynnikami prozapalnymi oraz przed stresem oksydacyjnym Wspieranie systemów naprawczych poprzez stymulację angiogenezy, mobilizację szpiku kostnego do produkcji komórek macierzystych, hamowanie procesów włóknienia	Kardioprotekcja Nefroprotekcja Zapobieganie hipoperfuzji występującej u pacjentów z AHF
Metra i wsp. [16]	Obniżenie wartości wysokoczułej troponiny T w 2. dobie terapii Obniżenie wartości NT proBNP w 2. dobie terapii Obniżenie wartości wysokoczułej AST oraz ALT w 2. dobie terapii Obniżenie wartości wysokoczułej kreatyniny oraz nystatyny C w 2. dobie terapii	Kardioprotekcja Neuroprotekcja Hepatoprotekcja Zmniejszenie śmiertelności w 180. dobie obserwacji poprzez korzystne działania narządowe
Filippatos i wsp. [14]	Zmniejszenie nasilenia objawów AHF, w tym duszności, w porównywalnym stopniu u pacjentów z zachowaną i obniżoną EF	Zmniejszenie śmiertelności całkowitej w porównywalnym stopniu u pacjentów z zachowaną i obniżoną EF Dobra tolerancja leczenia serelaksyną w grupie pacjentów z zachowaną i obniżoną EF Serelaksyna jako skuteczna metoda leczenia AHF u pacjentów z zachowaną frakcją wyrzutową
Samuel i wsp. [18]	Ograniczenie procesów włóknienia kardiomiocytów w stopniu większym niż przy terapii enalaprilem Terapia łączona serelaksyna + enalapril hamowała włóknienie w stopniu wyższym niż samo ACEI	Kardioprotekcja Hamowanie procesów włóknienia Wspomaganie procesów naprawczych mięśniówki

AHF (acute heart failure) – ostra niewydolność serca; NT-proBNP – N-końcowy fragment pro peptydu natriuretycznego; AST (aspartate aminotransferase) – aminotransferaza asparaginianowa; ALT (alanine aminotransferase) – aminotransferaza alaninowa; EF (ejection fraction) – frakcja wyrzutowa lewej komory; ACEI (angiotensin-converting enzyme inhibitor) – inhibitor konwertazy angiotensyny

nieniowe. Na remodeling mięśnia sercowego składają się następujące procesy: przerost mięśniówki, stan zapalny, włóknienie, martwica kardiomiocytów. W tabeli 3 przedstawiono wpływ terapii serelaksyną *in vivo* na poszczególne organy, w tym ochronny wpływ na serce.

Samuel i wsp. [18] porównali działanie przeciwwłóknieniowe serelaksyny w badaniach na myszach, u których wywołano uszkodzenie serca izoprenaliną. Po 17 dniach doszło do wzrostu ciśnienia tętniczego, przerostu mięśnia sercowego oraz remodelingu komórek mięśniowych. W ten

Tabela 2. Wpływ serelaksyny na biomarkery sercowe, nerkowe oraz wątrobowe (na podstawie [17])

Biomarker	Grupa placebo	Grupa leczona serelaksyną	Wartość p
hs-cTnT [µg/l]:			
średnie wartości przy przyjęciu do szpitala	0,036	0,034	0,013
średnie wartości w 2. dniu hospitalizacji	0,037	0,033	
relatywna zmiana wartości	1,035	0,966	
NT-proBNP [ng/l]:			
średnie wartości przy przyjęciu do szpitala	5003,5	5125,46	< 0,001
średnie wartości w 2. dniu hospitalizacji	3037,5	2544,23	
relatywna zmiana wartości	0,607	0,492	
Kreatynina [µmol/l]:			
średnie wartości przy przyjęciu do szpitala	117	117	< 0,001
średnie wartości w 2. dniu hospitalizacji	123	113	
relatywna zmiana wartości	6,2	-3,4	
Cystatyna-C [nmol/l]:			
średnie wartości przy przyjęciu do szpitala	109	109	< 0,001
średnie wartości w 2. dniu hospitalizacji	118	112	
relatywna zmiana wartości	1,080	1,027	
ALT [j./l]:			
średnie wartości przy przyjęciu do szpitala	28,4	31,1	< 0,001
średnie wartości w 2. dniu hospitalizacji	25,5	24,6	
relatywna zmiana wartości	-2,3	-6,4	
AST [j./l]:			
średnie wartości przy przyjęciu do szpitala	30,4	32,2	0,005
średnie wartości w drugim dniu hospitalizacji	27,5	24,5	
relatywna zmiana wartości	-2,2	-7,6	

Hs-cTnT — wysokoczuła troponina T; NT-proBNP — N-końcowy fragment pro peptydu natriuretycznego; ALT (alanine aminotransferase) — aminotransferaza alaninowa, AST (aspartate aminotransferase) — aminotransferaza asparaginianowa

sposób porównano działanie serelaksyny i inhibitora konwertazy angiotensyny (ACEI, *angiotensin-converting enzyme inhibitor*) — enalaprilu. Wykazano, że serelaksyna podana podskórnie w dawce 0,5 mg/kg masy ciała/dobę ograniczyła włóknienie mięśnia sercowego w większym stopniu niż enalapril w dawce 200 mg/l podany w wodzie pitnej ($p < 0,05$). Dodatkowo zbadano wpływ terapii łączonej serelaksyną oraz enalapilem i wykazano dwukrotnie niższy stopień włóknienia mięśnia sercowego w porównaniu z monoterapią enalapilem ($p < 0,05$), przez hamowanie aktywności czynnika wzrostu β_1 i fosforylację Smad2 (wewnątrzkomórkowego regulatora aktywności czynnika wzrostu β_1). Efekt serelaksyny nie był zależny od ciśnienia tętniczego.

Wątroba

W populacji badania RELAX-AHF udokumentowano ochronny wpływ terapii serelaksyną na wątrobę. W grupie pacjentów przyjmujących serelaksynę obserwowano spadek wartości zarówno aminotransferazy asparaginianowej (AST, *aspartate aminotransferase*) ($p = 0,005$), jak i ami-

notransferazy alaninowej (ALT, *alanine aminotransferase*) ($p < 0,001$), w porównaniu z placebo (tab. 2). Zanotowano także korzystny wpływ terapii serelaksyną na wartości bilirubiny całkowitej. Odsetek powikłań ze strony wątroby i dróg żółciowych u pacjentów hospitalizowanych z powodu zaostrzenia HF był niższy w grupie leczonej serelaksyną (0,2% v. 1,8% placebo).

Uważa się, że mechanizm ochronnego działania serelaksyny na wątrobę u pacjentów z AHF polega między innymi na hamowaniu aktywacji czynników zapalnych i stresu oksydacyjnego. Podaż serelaksyny wiązała się ze zmniejszeniem wartości AST i ALT oraz z ograniczeniem wyżej wymienionych procesów, co skutkowało ochronnym działaniem na wątrobę i w rezultacie przekładało się na zmniejszenie śmiertelności w AHF. W badaniach wykazano także hepatoprotekcyjne działanie serelaksyny poprzez hamowanie procesów włóknienia wątroby [19]. Proces ten polegał na hamowaniu syntezy kolagenu oraz ekspresji receptorów RXFP1, których zwiększoną ekspresję obserwuje się we włókniejącym narządzie.

Tabela 3. Wpływ serelaksyny na poszczególne narządy organizmu, badane *in vivo* (na podstawie [16])

Narząd	Model	Główny efekt działania	Mechanizm działania
Serce			
Starzenie się	Myszy	Zmniejszenie zawartości kolagenu i sztywności kardiomiocytów	Ograniczenie podziałów fibroblastów
Nadciśnienie tętnicze	Szczury	Wzrost rzutu serca, spadek oporu naczyniowego	Rozszerzenie naczyń krwionośnych, poprawa przepływu hemodynamicznego przez komórki
Stan po zawale serca	Szczury/myszy/ /świnie	Ograniczenie uszkodzenia kardiomiocytów	Obniżenie wydzielania histaminy i mastocytów, wzrost syntezy tlenu azotu, poprawa przepływu przez naczynia wieńcowe, ograniczenie apoptozy mastocytów, zmniejszenie sztywności tętnic
Nerki			
Starzenie się	Myszy	Zmniejszenie zawartości kolagenu, sztywności naczyń i ograniczenie postępu niewydolności	Spadek sztywności kory nerkowej i <i>matrix</i> kłębuszkowego
Ostry stan zapalny	Szczury	Spadek stężenia fibronektyny, poprawa funkcji nerek	Ograniczenie napływu mastocytów, spadek stężenia TGF- β_1
Niewydolność nerek	Szczury	Ograniczenie uszkodzenia nerek, poprawa funkcji nerek	Ograniczenie procesów sztywnienia komórek i naczyń
Ostre niedokrwienie nerek	Szczury	Poprawa funkcji nerek, zmniejszenie uszkodzenia strukturalnego	Ograniczenie procesów zapalnych i apoptozy, zmniejszenie peroksydacji lipidów, stresu oksydacyjnego, napływu komórek prozapalnych, wzrost syntezy tlenu azotu
Płuca			
Choroba alergiczna dróg oddechowych	Myszy	Zmniejszenie procesów remodelingu dróg oddechowych	Zmniejszenie grubości śródbłonna, ilości kolagenu, masy całkowitej płuc, stopnia zwężenia pęcherzyków płucnych
Wątroba			
Toksyczność	Myszy/szczury	Ograniczenie włóknienia wątroby	Spadek stężenia TGF- β_1 , jądrowego Smad2, zawartości kolagenu, ograniczenie różnicowania miofibroblastów
Jelita	Myszy/szczury	Spadek śmiertelności, ograniczenie występowania niedrożności	Ograniczenie procesów zapalnych, apoptozy, stresu oksydacyjnego
Mięśnie	Myszy/chomiki	Wzrost siły mięśniowej, rozszerzenie naczyń krwionośnych	Wzrost intensywności podziałów komórek mięśniowych, angiogeny, rewaskularyzacji, spadek proliferacji fibroblastów i stężenia TGF- β_1 , ograniczenie procesów włóknienia
Choroba metaboliczna	Myszy	Spadek insulinooporności	

TGF- β_1 (transforming growth factor β_1) – transformujący czynnik wzrostu beta₁; Smad2 – wewnątrzkomórkowy regulator aktywności czynnika wzrostu beta

Nerki

U pacjentów przyjmujących serelaksynę obserwowano niższe stężenia kreatyniny oraz cystatyny C w pierwszych 2 dniach terapii (tab. 2), a w przypadku cystatyny C także po 14 dniach.

Terapia serelaksyną jest związana ze stosowaniem niższych dawek diuretyków pętlowych, przy utrzymaniu odpowiedzi moczopędnej [20]. Jak wykazano w populacji badania RELAX-AHF, 92,2% chorych otrzymywało furosemid, 9% torasemid, 1,3% bumetanid i 0,95% kwas etakrynowy. Połączenie terapii moczopędnej z serelaksyną

pozwalало zredukować dawki diuretyków stosowane w AHF. Średnia dawka całkowita dożylnego diuretyku pętlowego w grupie przyjmującej placebo przed 5. dobą terapii wynosiła 100 mg, natomiast w grupie przyjmującej serelaksynę – 80 mg. Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy w odpowiedzi na leczenie moczopędne w obu grupach pacjentów ($p = 0,644$), jednakże możliwość stosowania niższych dawek dożylnych diuretyków pętlowych jest istotna w aspekcie działań nefroprotekcyjnych.

Opisane mechanizmy wskazują, że serelaksyna zastosowana w pierwszych dniach hospitalizacji z powodu AHF ma

ochronny wpływ na kluczowe narządy organizmu ludzkiego, co przekłada się na redukcję śmiertelności w 180-dniowej obserwacji [2].

Działania niepożądane i bezpieczeństwo terapii serelaksyną

W badaniu RELAX-AHF potwierdzono, że terapia serelaksyną jest dobrze tolerowana oraz bezpieczna [12, 15]. W grupie badanej nie zaobserwowano spadku skurczowego ciśnienia krwi poniżej 80 mm Hg u żadnego z pacjentów. Nie było także konieczności modyfikacji leczenia hipotensyjnego w przypadku stosowania serelaksyny w dawce 10–30 µg/kg masy ciała/dobę. Pacjenci z obkurczonym łożyskiem naczyniowym, objawami przeciążenia układu krążenia (z koniecznością przyjmowania diuretyków pętlowych), z łagodną lub umiarkowaną niewydolnością nerek w przebiegu niewydolności serca są grupą o potencjalnie najwyższych korzyściach ze stosowania serelaksyny [12].

Terapia serelaksyną miała porównywalny stopień bezpieczeństwa w grupie chorych z zachowaną i obniżoną EF [14]. W obu grupach nie obserwowano efektów ubocznych działania leku.

Podsumowanie

Serelaksyna, jak wykazano w badaniach klinicznych, ma szereg korzystnych działań na kluczowe narządy, to jest serce, nerki i wątrobę. Zastosowana u pacjentów z ostrą niewydolnością serca ogranicza objawy kliniczne, redukuje śmiertelność w obserwacji 180-dniowej oraz wpływa korzystnie na przebudowę mięśnia sercowego, hamując włóknienie. Jest lekiem dobrze tolerowanym i bezpiecznym.

Serelaksyna doskonale wpisuje się w realizację celów leczenia ostrej niewydolności serca, zmniejszając nasilenie objawów AHF, poprawiając stan hemodynamiczny pacjentów oraz w aspekcie długoterminowym zmniejszając śmiertelność i konieczność ponownych hospitalizacji z powodu zaostrzenia niewydolności serca.

Dotychczasowe badania ukazują serelaksynę zastosowaną w połączeniu ze standardowym schematem leczenia AHF jako nowe, obiecujące oblicze terapii pacjentów z ostrą niewydolnością krążenia.

Konflikt interesów

Udział w badaniu RELAX-AHF 2.

Abstract

Acute heart failure (AHF) is the reason of 80% of hospitalizations due to heart failure. It is known to be the important clinical problem because of frequent rehospitalizations and serious prognosis for the patient. The therapeutic goals of AHF include, among others: limitation of clinical symptoms, stabilization of the patient's condition, optimization of therapy and limitation of mortality and rehospitalization's rate. Previously known therapeutic methods do not provide the complex implementation of the therapeutic goals. There are high hopes associated with serelaxin, which has a number of beneficial effects on heart, kidneys and liver and improves 180-days prognosis, what has been proven in wide analysis of the RELAX-AHF trial. We present the actual state of knowledge upon the beneficial effects of serelaxin in AHF with particular emphasis on its protective effect on vital organs.

Key words: serelaxin, acute heart failure

Folia Cardiologica 2016; 11, 3: 194–201

Piśmiennictwo

1. Ponikowski P., Voors A., Anker S. i wsp. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Eur. Heart J. 2016; 33: 1787–1847.
2. Mebazaa A., Birhan Yilmaz M., Levy P. i wsp. Recommendations on pre-hospital & early hospital management of acute heart failure: a consensus paper from Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, the European Society of Emergency Medicine and the Society of Academic Emergency Medicine. Eur. J. Heart Fail. 2015; 17: 544–558.
3. Gheorghiade M., Pang P.S. Acute heart failure syndromes. J. Am. Coll. Cardiol. 2009; 53: 557–573.
4. Roger V.L., Go A.S., Lloyd-Jones D.M. i wsp. American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee, Heart disease and stroke statistics – 2012 update: a report from the American Heart Association. Circulation 2012; 125: 2–220.
5. Fonarow G.C., Stough W.G., Abraham W.T. i wsp. Characteristics, treatments and outcomes of patients with preserved systolic function hospitalized for heart failure: a report from the OPTIMIZE-HF Registry. J. Am. Coll. Cardiol. 2007; 50: 767–768.

6. Gheorghiade M., Vaduganathan M., Fonarow G.C., Bonow R.O. Rehospitalization for heart failure: problems and perspectives. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2013; 61: 391–403.
7. Lelonek M. Niewydolność serca i powtarzające się hospitalizacje. *Folia Cardiol.* 2016; 11: 37–46.
8. Solomon S.D., Dobson J., Pocock S. i wsp. Influence of nonfatal hospitalization for heart failure on subsequent mortality in patients with chronic heart failure. *Circulation* 2007; 116: 1482–1487.
9. Wojtczak-Soska K., Lelonek M. Ponowne hospitalizacje w niewydolności serca. *Kardiologia po Dyplomie* 2014; 13: 14–21.
10. Alvarez-Garcia J., Ferrero-Gregori A., Puig T. i wsp. A simple validated method for predicting the risk of hospitalization for worsening of heart failure in ambulatory patients: the Redin-SCORE. *Eur. J. Heart Fail.* 2015; 17: 818–827.
11. Teichman S.L., Unemori E., Teerlink J.R. i wsp. Relaxin: Review of Biology and Potential Role In Treating Heart Failure. *Curr. Heart Fail. Rep.* 2010; 7: 75–82.
12. Miyares M.A., Davis K.A. Serelaxin, a 'Breakthrough' Investigational Intravenous Agent for Acute Heart Failure. *P T.* 2013; 38: 606–608, 611.
13. Wirtek M., Lelonek M. Serelaksyna — nowe nadzieje w terapii ostrej niewydolności serca. *Folia Cardiol.* 2014; 9: 1–12.
14. Filippatos G., Teerlink J.R., Farmakis D. i wsp. Serelaxin in acute heart failure patients with preserved left ventricular ejection fraction: results from the RELAX-AHF trial. *Eur. Heart J.* 2014; 35: 1041–1050.
15. Teerlink J.R., Cotter G., Davison B.A. i wsp. Serelaxin, recombinant human relaxin-2, for treatment of acute heart failure (RELAX-AHF): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2013; 381: 29–39.
16. Metra M., Cotter G., Davison B.A. i wsp. Effect of Serelaxin on Cardiac, Renal and Hepatic Biomarkers in the Relaxin in Acute Heart Failure (RELAX-AHF) Development Program. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2013; 61: 196–206.
17. Du X.-J., Hewitson T.D., Nguyen M.-N., Samuel C.S. Therapeutic Effects of Serelaxin in Acute Heart Failure. *Circ. J.* 2014; 78: 542–552.
18. Samuel C.S., Bodaragama H., Chew J.Y. i wsp. Serelaxin is a more efficacious antifibrotic than enalapril in an experimental model of heart disease. *Hypertension* 2014; 64: 315–322.
19. Diez J. Serelaxin: A novel therapy for acute heart failure with a range of hemodynamic and non-hemodynamic actions. *Am. J. Cardiovasc. Drugs* 2014; 14: 275–285.
20. Voors A.A., Davison B.A., Teerlink J.R. i wsp. Diuretic response in patients with acute decompensated heart failure: characteristics and clinical outcome — an analysis from RELAX-AHF. *Eur. J. Heart Fail.* 2014; 16: 1230–1240.
21. Valentova M., von Haehling S. An overview of recent developments in the treatment of heart failure: update from the ESC Congress 2013. *Expert Opin. Investig. Drugs* 2014; 4: 573–578.